

FACULTÉ MIXTE
DE MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE
ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

N° 8

CONTRIBUTION à l'Étude du Kinkéliba (COMBRETUM MICRANTHUM DON)

Travail du Laboratoire de Matière Médicale
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté
de Médecine Générale et Coloniale et de Pharmacie
de Marseille

Le 10 Juillet 1953

par

Jean GRÉGOIRE

Pharmacien

Né le 27 Juin 1901

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(Diplôme d'Université)

Examineurs de la Thèse	{	MM. Balansard, Président Delphaut Dumazert Pellissier Grébus.
---------------------------	---	---

MAISON AUBANEL PÈRE, AVIGNON



Digitized by the Internet Archive
in 2026

CONTRIBUTION
à l'Étude du Kinkéliba
(COMBRETUM MICRANTHUM DON)

FACULTÉ MIXTE
DE MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE
ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

N° 8

CONTRIBUTION à l'Etude du Kinkéliba (COMBRETUM MICRANTHUM DON)

Travail du Laboratoire de Matière Médicale
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté
de Médecine Générale et Coloniale et de Pharmacie
de Marseille

Le 10 Juillet 1953

par

Jean GRÉGOIRE

Pharmacien

Né le 27 Juin 1901

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

(Diplôme d'Université)

Examineurs de
la Thèse

{ MM. Balansard, Président
Delphaut
Dumazert
Pellissier
Grébus.

MAISON AUBANEL PÈRE, AVIGNON

PERSONNEL ENSEIGNANT

DE LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : G. MORIN.

Assesseur : J. DELPHAUT.

Doyen Honoraire : L. IMBERT.

*Professeurs
Honoraire*

MM. AUBARET, AUDIBERT, BELTRAMI, BREMOND,
GAUJOUX, GABRIEL, HECKENROTH, JOYEUX,
OLMER, RIMATTEI, ROCHE, ROGER.

Chargé de Cours Honoraire : M. TIAN.

Secrétaire : J. COMTE.

Bibliothécaire : Mlle PERRIN.

Professeurs

Anatomie	GRISOLI.
Anatomie Pathologique	N...
Bactériologie et Pathologie Générale	N...
Chimie Analytique et Hydrologie	ARNOUX.
Chimie Médicale	DERRIEN.
Chimie	DUMAZERT.
Clinique Chirurgicale	FIOLE.
Clinique Chirurgicale	MOIROUD.
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédique	SALMON.
Clinique Chirurgicale Thérapeutique et Chirurgie Expéri- mentale	DE VERNEJOUL.
Clinique Dermato-syphiligraphique	CHARPY.
Clinique Exotique	BLANC.
Clinique des Maladies du Système Nerveux	POURSINES.
Clinique Médicale	MATTEI.
Clinique Médicale	POINSO.
Clinique Médicale Thérapeutique	J. OLMER.
Clinique des Maladies des Voies Digestives et de la Nu- trition	MONGES.
Clinique Médicale Infantile	GIRAUD.
Clinique Neuro-Chirurgicale	PAILLAS.
Clinique Obstétricale et Gynécologie	N...
Clinique Ophthalmologique	JAYLE.
Clinique Urologique	CHAUVIN.
Histoire Naturelle	N...
Histologie	ROMIEU.
Hygiène et Médecine Préventive	VIOLLE.
Matière Médicale	BALANSARD.
Médecine Légale et Médecine du Travail	MOSINGER.
Parasitologie	SAUTEI.
Pathologie Chirurgicale	CARCASSONNE.
Pharmacologie	F. MERCIER.
Pharmacie Chimique et Toxicologie	VIGNOLI.
Pharmacie Galénique	DELPHAUT.
Physiologie	MORIN.
Physique Médicale	DUBOULOZ.
Thérapeutique	PIERI.



Maîtres de Conférences-Agrégés

MM. BOURRET.
DONNET.
GASTAUT.
GREBUS.
J. MERCIER.

MM. MOURGUE.
PELLISSIER.
PICARD.
RANQUE.
ROUX.

Agrégés en exercice

MM. APPAIX.
BERNARD.
CREMIEUX.
GRANJON.
HENRY.
JOUVE.
LAMY.
LAVAL.
LENA.

MM. MARONNEAUD.
MONGES Henri.
OLLIVIER.
OURGAUD.
PAOLI.
RAYBAUD.
SERMENT.
VAGUE.

Agrégés libres

MM. AUDIER.
BERTHIER.
BRAHIC.
CHOSSON.

MM. DOR.
FIGARELLA.
IMBERT.
RECORDIER.

Chargé des fonctions d'Agrégé

Anatomie Pathologique M. PAYAN.

A mes amis les Professeurs J. BALANSARD
J. DELPHAUT

A Messieurs les Professeurs C. DUMAZERT
F. PÉLISSIER
C. GRÉBUS

qui m'ont fait le grand honneur de juger ce travail.

A MA MÈRE

A MA FEMME

A MON FILS

A MON ONCLE EDMOND CHABRIER

A TOUS MES AMIS

INTRODUCTION

Le kinkeliba est officinal depuis l'édition de 1937 de la pharmacopée française, seul Codex où cette drogue est décrite et utilisée sous la forme d'un extrait fluide. L'édition de 1949 de notre pharmacopée a conservé ces deux nomenclatures. Mais naturellement bien avant 1937 le kinkeliba avait été étudié et nous citerons plus loin les noms et les principaux travaux réalisés sur cette drogue.

Notre but dans ce travail a été de réunir les recherches effectuées depuis plusieurs années aux laboratoires de Matière Médicale et de Pharmacie Galénique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marseille. Nous les avons complétées récemment par des expériences dans les divers domaines envisagés.

Pour exposer ces résultats nous avons adopté le plan suivant :

I. Etude botanique.

II. Etude chimique.

A. — Travaux antérieurs.

B. — Recherches personnelles.

III. Etude pharmacologique.

A. — Recherches pharmacodynamiques.

B. — Le kinkeliba en pharmacie.

C. — Indications thérapeutiques.

IV. Bibliographie.

C'est au R. P. Raimbault que le kinkeliba dût d'éveiller la curiosité des chercheurs qui depuis près d'un demi-siècle s'intéressent à cette drogue. Il est bon de dire qu'auparavant le Dr Benoit (7), dès 1864, en avait souligné les bons effets dans le traitement de la fièvre bilieuse hématurique. Cependant cette observation n'avait pas eu un grand retentissement.

L'attention du R. P. Raimbault, missionnaire apostolique en A. O. F., fut attirée par les merveilleux effets que présentait la feuille de kinkéliba dans le traitement des fièvres bilieuses simples et hématuriques, ce qui le détermina à en envoyer des échantillons à Heckel, alors Professeur à Marseille.

Heckel (15) en entreprit l'étude botanique, qui fut faite par les travaux de Perrot et Lefèvre (24), Lefèvre (17) Turquet (26), Mlle François (12) et Valetas (27) enfin.

ÉTUDE BOTANIQUE

La drogue officinale est représentée par la feuille de *Combretum micranthum* Don., arbuste de la famille des Combrétacées, de la tribu des Combrétées. Elle est connue sous les noms vernaculaires de *Talli* en foulah, *Kolobé* ou *Kofina* en bambara, *Késéou Séhéou* chez les Wolofs, *Paquia-Karo* dans la Casamance, *Kinkéliba* enfin en Soussou.

Indiquons dès l'abord que ce dernier terme de kinkéliba est employé par les indigènes pour désigner des drogues d'origines fort différentes. Les feuilles de *Cassia occidentalis* L. de la famille des Légumineuses, de *Lippia adoensis* Hochst. de la famille des Verbenacées, de *Teclea sudanica* A. chev., de la famille des Rutacées, qu'un examen superficiel permet de reconnaître sont connues sous ce vocable. Dans la famille des Combrétacées, les feuilles de *Quisqualis indica* L., d'*Anogeissus leiocarpa* Guill. et Perr. et de nombreux *Combretum* sont également souvent substituées à la drogue officinale.

LA PLANTE. — L'origine botanique du véritable kinkéliba a donné lieu à certaines controverses.

Heckel en 1891, sur l'étude d'échantillons incomplets crut pouvoir créer une nouvelle espèce et la nomma *Combretum Raimbaulti* Heckel. Quelques années plus tard, les travaux d'Engler et Diels (11) et ceux de Perrot et Lefèvre concordaient pour rapporter l'espèce à *Combretum micranthum* Don., dont les synonymes, d'après Engler, sont *Combretum parviflorum* Reich. et *Combretum altum* D. C.

Quoique le Codex la mentionne comme étant un arbrisseau buissonnant la plante, suivant les régions où elle végète, affecte des ports variés : tantôt arbrisseau, tantôt arbre, tantôt liane.

Son feuillage est plus ou moins dense et Chevalier affirme avoir rencontré à côté des kinkélibas arborescents et touffus, des voisins presque dépourvus de feuilles. Celles-ci, opposées, pétiolées, ovales-elliptiques, à nervation pennée, jaunissent et tombent en Février. Au moment de l'apparition des fruits, le feuillage s'éclaircit et les feuilles passent du vert au jaune plus ou moins rougeâtre. Dans les endroits très ensoleillés elles prennent rapidement une coloration brun-rouille. Les jeunes rameaux sont rougeâtres et leurs extrémités deviennent sarmenteuses, blanchâtres et s'émourent de droite à gauche. Quand ce phénomène s'accroît l'aspect de la plante est celui d'une liane dénudée. L'écorce des troncs âgés est blanc grisâtre et fibrilleuse.

Les fleurs, petites, de couleur vert jaunâtre, inodores, apparaissent en Octobre, Novembre, durant la période d'hivernage. Puis elles deviennent rose pâle, ponctuées de rouille et forment des épis entourés de bractées charnues caduques.

Tétramères, elles présentent quatre sépales, quatre pétales; l'androcée est formé de huit étamines disposées sur deux verticilles; le gynécée comprend un ovaire surmonté d'un style droit renflé à son extrémité. Le fruit arrive à maturité en Février-Mars. Pédonculé, il est muni de quatre ailes membraneuses semi-lunaires de couleur vert-jaunâtre, présentant des stries en éventails. Il ne contient qu'une graine à cotylédons charnus et plissés, de saveur astringente.

HABITAT. — Le kinkéliba, dit le Codex, végète au Sénégal et au Soudan. Pour préciser disons qu'il croît dans les sols sablonneux au Cayor, sur les plateaux ferrugineux du Soudan (Thiès), sur les grès de Koulikoro, dans les sols alluvionnaires riches en humus de la Casamance. Très commun dans la région que Chevalier désigne sous le nom de zone Soudanienne, il est rare dans la zone Guinéenne et paraît faire défaut dans la zone Sahélienne.

RECOLTE. — La récolte des feuilles se pratique de Novembre à Janvier, au moment où elles atteignent leur complet développement. On ramasse seulement les jeunes tiges âgées de 8 à 12 mois, dont les feuilles sont nettement plus larges et vertes. Les rameaux coupés sont mis à sécher à l'ombre ou dans un courant d'air. Après quoi les feuilles sont séparées et pressées en ballots.

LA DROGUE. — « Les feuilles, nous dit le Codex (9), sont entières, coriaces, brièvement pétiolées, largement ova-



COMBRETUM MICRANTHUM (Don.)

les, rétrécies en pointe à l'extrémité ; elles mesurent de cinq à neuf centimètres de longueur et deux à cinq centimètres dans la plus grande largeur. Leur face supérieure est glabre, luisante, de couleur allant du vert sombre au brun rougeâtre ; la face inférieure, d'un vert plus clair, est également parfois plus ou moins rougeâtre. De la nervure médiane très proéminente à la face inférieure, partent six à huit nervures secondaires isolées, jamais opposées, incurvées et sensiblement parallèles, ainsi que le réseau des petites nervures.

Sous l'influence de la lumière, ces feuilles prennent facilement une coloration rouge vineux et sont alors considérées comme beaucoup moins actives ; cette coloration apparaît fréquemment sur les arbrisseaux exposés au soleil surtout après la fructification ; ces feuilles rougeâtres doivent être rejetées de la consommation. »

En outre, la pharmacopée précise les caractères histologiques de la drogue : « L'examen microscopique montre que les feuilles présentent sur l'épiderme : 1° des poils tecteurs à paroi épaisse, longs et unicellulaires, et parfois un peu enfoncés dans une dépression épidermique ; 2° des poils larges à pieds courts pluricellulaires portant une tête élargie en forme de coupe également multicellulaire.

Le système libero-ligneux forme un arc protégé par de petits amas de fibres ; entre les branches de l'arc appliqué contre le bois, on remarque une lame de tissu criblé correspondant à celui de la moëlle de la tige. Le tissu chlorophyllien du limbe ne comprend qu'une seule assise de cellules palissadiques, quelques cristaux d'oxalate de calcium dans le mésophylle ».

Les autres *Combretum* se distinguent par des différences de détail : ainsi les feuilles de *Combretum Glutinosum* Guill. et Perr. (Thât en Wolof) de *Combretum nigricans* Lepr. (Diangara-Rhéré en Bambara) et celles de *Guiera Senegalensis* Lam. présentent sous l'épiderme inférieur des cryptes pilifères et stomatifères ; il existe également des différences portant sur la forme, la répartition, la quantité de poils tecteurs et sécréteurs.

ÉTUDE CHIMIQUE

I. — LES TRAVAUX ANTERIEURS

Heckel et Schagdenhauffen (15) étudiant les feuilles de kinkéliba y trouvent : tanin, phlobaphène et nitrate de potasse en grande quantité.

Beaucoup plus tard, Valetas décrit l'existence d'une cire, d'une matière grasse orangée, de cristaux solubles dans l'éther, de tanin catéchique et phlobaphène, d'un liquide volatil irritant soluble dans l'eau et l'éther de pétrole. Il recherche les hétérosides après défécation plombique et conclut que les principes actifs doivent être de nature hétérosidique, l'abondance du nitrate de potasse expliquant l'action diurétique de la drogue.

Une étude extrêmement sérieuse, due à Paris (21) apporte plus de lumières sur la composition chimique de la feuille. En voici l'essentiel :

Les cendres, dont la teneur est de 4,30 p. 100 renferment chlorures, sulfates, phosphates, nitrates, calcium, magnésium, potassium, sodium.

L'application de la méthode de Bourquelot montre la présence de saccharose et infirme celle d'hétérosides.

La recherche des alcaloïdes par la méthode de Stass-Otto souligne l'existence d'un corps ne précipitant pas par l'acide silicotungstique, mais donnant un louche accentué par les réactifs iodo-ioduré et iodo-mercurique, ce qui permet de conclure à la présence d'alcaloïde à l'état de traces.

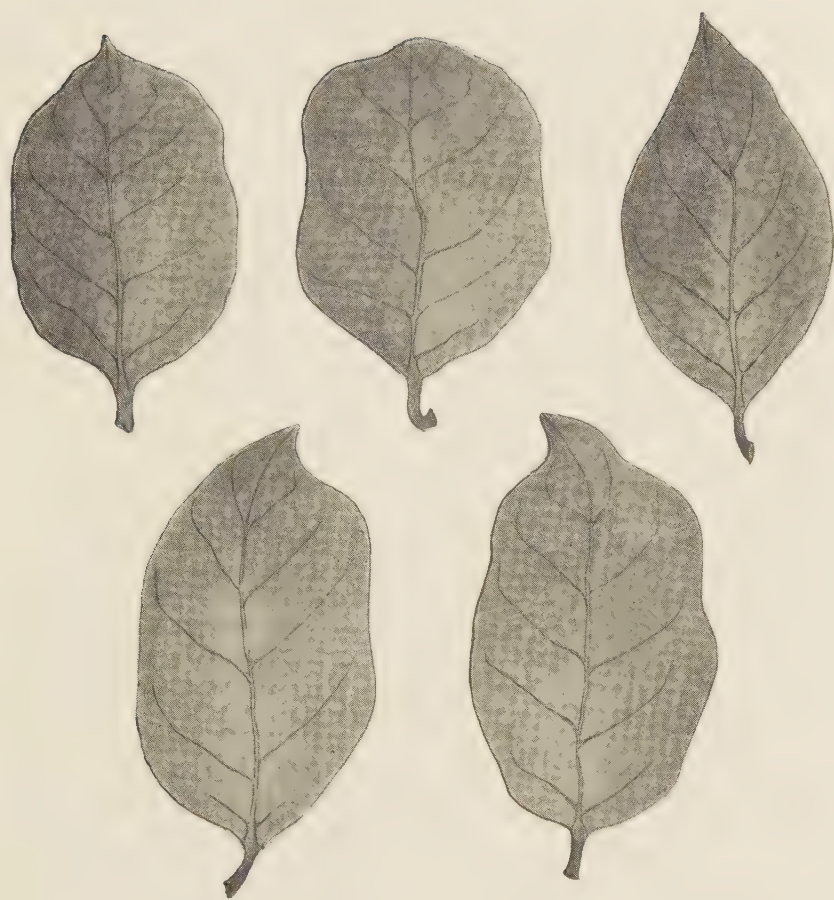
L'expérience ayant démontré que les propriétés cholagogues et diurétiques étaient surtout le fait de la fraction précipitable par le sous-acétate de plomb, amena l'auteur à s'attacher tout particulièrement à l'étude des substances tanniques, une fois vérifiée l'absence de flavones ou flavonosides et d'anthocyanes.

L'infusé de feuilles donne les réactions des tanins (précipitation par la gélatine salée, en particulier). Il s'agit d'un tanin catéchique, fait démontré par l'absence de coloration par l'alun de fer en milieu acétique dans le filtrat, après précipitation par le formol chlorhydrique (R. de Stiasny).

Par épuisements successifs à l'éther, puis à l'ester acétique d'un extraitif aqueux, à l'ampoule de décantation, le tanin total au taux de 8,2 p. 100 dont 2,8 p. 100 non précipitable par la gélatine, put être séparé en deux fractions : la première soluble dans l'éther obtenue à l'état cristallisé après purification par le noir diamant dans l'eau bouillante est la Combretum catéchine ; la deuxième précipitée par le chloroforme dans l'ester acétique est le Combretanin.

La Combretum-catéchine se présente sous la forme d'une poudre cristalline, blanche, présentant au microscope de petits cristaux prismatiques, perdant 12 p. 100 de son poids à 100°. $\text{de P. F.} = 218^\circ - 220^\circ$. Le rendement est de 0,15 p. 100. Peu soluble dans l'eau froide, soluble dans l'eau bouillante, très soluble dans l'alcool, l'acétone, l'ester-acétique, assez soluble dans l'éther, elle est insoluble dans le chloroforme, le benzène et l'éther de pétrole. Les solutions aqueuses légèrement colorées en jaune foncent à l'air et virent rapidement au brun en milieu alcalin ; par addition de Fe_2Cl_6 il se développe une coloration verte, virant au rouge puis au brun par addition d'acétate ou de carbonate de sodium. Elles précipitent par le formol chlorhydrique, mais non par la gélatine salée. Si à une solution chlorhydrique on ajoute un copeau de sapin, celui-ci se colore en violet. Cette substance ne contient pas de groupe méthoxyle et donne par addition de l'anhydride acétique, en présence d'acétate de sodium anhydre, un dérivé acétylé cristallisé de P. F. $= 158^\circ - 160^\circ$ et un dérivé benzoyle de P. F. $= 183^\circ - 184^\circ$.

Le Combretanin se présente sous l'aspect d'une poudre amorphe, blanc rosé, devenant rougeâtre à l'air, de P. F. voisin de 100°. Le rendement est environ de 0,30 p. 100. Il est assez peu soluble dans l'eau froide, plus soluble à chaud, soluble dans l'alcool, l'acétone, l'ester acétique, peu soluble dans l'éther, insoluble dans le chloroforme, le benzène, l'éther de pétrole. La solution aqueuse jaune-rougeâtre précipite par le formol-chlorhydrique, la gélatine salée, l'acétate de plomb, l'eau de brome, réduit le nitrate d'argent et la liqueur de Fehling ; elle devient brun foncé en milieu alcalin et jaune orangé avec l'hypochlorite de sodium. Avec l'acide chlorhydrique à chaud, il y a formation d'une coloration puis d'un précipité rouge intense (phlobaphène) se dissolvant dans l'alcool amylique. Avec le perchlorure de fer on obtient une colora-



Différentes formes de feuilles de kinkéliba observées
sur une même branche (d'après J. Valetas).

tion vert brunâtre virant rapidement au brun noir. Par fusion alcaline, le Combretanin, tout comme la Combretun catéchine du reste, fournit acide protocatéchique et phloroglucinol. Par hydrolyse fermentaire il donne de l'acide gallique, mais pas de sucre réducteur. Ce n'est donc pas un tannoside.

Lehmann à son tour en 1943 reprend l'étude de la feuille de Combretum et aboutit aux résultats suivants :

Les cendres dans la proportion de 3,8 p. 100 dont 0,25 p. 100 solubles dans l'acide chlorhydrique renferment : silice, chlorures, sulfates, phosphates, nitrates, calcium, magnésium, potassium, sodium, fer, manganèse, aluminium.

La recherche des tanins conduit à l'obtention d'un tanin catéchique dans la proportion de 19,25 p. 100 (méthode de Schülte) ou de 9,8 p. 100 (méthode de Paessler).

L'extraction par les solvants donne : eau : 22,5 p. 100 — alcool : 33 p. 100 — alcool méthylique : 39,5 p. 100 — éther de pétrole : 3,45 p. 100 — éther : 6,2 p. 100 — chloroforme : 6,78 p. 100.

Par distillation et reprise au pentane, il obtient 0,03 p. 100 d'une essence d'odeur aromatique.

La recherche des saponosides par la méthode de Köfler et celle d'un hétéroside cyanogénétique conduit à un résultat négatif. De même celle des alcaloïdes volatils par distillation en milieu sodique ne donne rien.

Pour rechercher les alcaloïdes fixes et les hétérosides l'auteur s'adresse à la méthode de Stass-Otto modifiée. Partant d'un extrait alcoolique tartrique purifié par l'eau il fractionne par l'éther et le chloroforme en milieu acide, puis par les mêmes solvants en milieu sodique, enfin par le chloroforme en milieu ammoniacal.

La recherche des hétérosides dans les deux premières fractions conduit à des résultats négatifs, celle des alcaloïdes dans les trois dernières à des résultats positifs.

Pour extraire la fraction alcaloïdique l'auteur opère ainsi : Purification de la drogue par épuisements successifs à l'éther de pétrole, l'éther, le chloroforme, puis extraction à l'alcool tartrique. Celui-ci distillé abandonne un résidu qui est repris par l'eau. On purifie après concentration par reprises à l'alcool absolu et l'eau alternativement.

La solution tartrique obtenue en dernière analyse est perforée par l'éther et le chloroforme, puis par l'éther en milieu sodique. Le résidu jaunâtre laissé par celui-ci après distillation est repris par l'eau chlorhydrique. Sur cette solution, les essais suivants sont pratiqués :

Ac. picrique : ppté jaune — tanin : ppté — chlorure d'or : ppté — R. de Bouchardat, Mayer, Dragendorff : ppté

— R. de Fröhde : coloration jaune or passant au vert puis au bleu. Les acides sulfurique et nitrique fournissent des colorations jaune puis brune sans intérêt.

L'auteur conclut à la présence d'un alcaloïde réducteur pour lequel il propose le nom de Combretin et dont il prépare un picrate non cristallisé soluble dans les alcools méthylique, éthylique, amylique, l'éther et le benzène.

En 1946, Balansard et Delphaut essaient par les méthodes ordinaires d'extraction d'obtenir l'alcaloïde. Devant les résultats décevants obtenus, ils essaient d'isoler bases aminées ou bétaines. L'utilisation de la méthode de Schültze (précipitation par le chlorure mercurique de la base en solution alcoolique) les conduit à l'obtention d'une bétaine.

Plus tard, ces mêmes auteurs, en collaboration avec Arnoux et Bernard (2-3-4-5) recherchant les facteurs responsables de l'action diurétique, mettaient en évidence la présence d'acides malique, glycolique, glycérique dans la drogue.

II. — RECHERCHES PERSONNELLES

Etant donné les travaux antérieurs, elles ont été limitées à la recherche éventuelle d'un hétéroside dans la drogue. Comme les préparations aqueuses, au dire des auteurs, sont les plus actives, nous nous sommes adressés comme préparation de base, à un extrait aqueux du commerce.

Technique. — Notre premier souci a été de nous débarrasser le plus possible des substances de ballast de l'extrait de manière à obtenir une préparation déjà purifiée.

Pour ce faire, 4 kgs d'extrait aqueux sont dissous dans un minimum d'eau à chaud. A la solution on incorpore du carbonate de magnésie de manière à former une pâte qu'on sèche sur radiateur, puis à l'étuve à 70°. Après pulvérisation le produit obtenu est extrait à chaud sous réfrigérant par l'alcool à 95°. Après distillation à sec, on opère une nouvelle reprise par l'eau et fait une pâte à l'oxyde de zinc et la terre infusoire. Cette pâte séchée est épuisée à son tour par l'alcool à 95° à chaud. Les liqueurs alcooliques distillées abandonnent une masse brun-clair, débarrassée des matières tanniques, des sels, etc.... Ces traitements permettent d'éliminer 85 p. 100 de produits de ballast environ.

Des essais effectués sur des portions d'extrait montrent que s'il existe un hétéroside, celui-ci n'est pas précipitable par le plomb ou par l'eau de baryte.

L'absorption par les charbons ne fournit pas de résultats convenables. Les méthodes par relargage ne conduisent qu'à l'obtention de faibles relargats avec le sulfate d'ammoniaque. La méthode de Robert : saturation par le sulfate d'ammoniaque et extraction par l'ester acétique ne conduit également à rien. En remplaçant l'ester-acétique par l'acétate de méthyle, on obtient un meilleur résultat.

En conséquence, l'extrait purifié est dissous dans l'eau, et la liqueur saturée de sulfate d'ammonium est extraite par l'acétate de méthyle à l'ampoule à décantation. La solution acéto-méthyllique est lavée plusieurs fois avec une solution saturée de sulfate d'ammoniaque puis après décantation, distillée. Deux nouvelles reprises dans les mêmes conditions permettent d'éliminer pratiquement tous les glucides. Du magma obtenu en dernier lieu, on élimine le sulfate d'ammoniaque par reprises à l'alcool absolu.

Après distillation et évaporation à sec, le résidu est récupéré à chaud sous réfrigérant par l'ester acétique qui n'entraîne pratiquement rien, puis par l'acétate de méthyle qui dissout pratiquement tout.

Cette liqueur est décolorée par le noir diamant. Après filtration la liqueur obtenue est agitée avec du talc, pour bien éliminer les traces de charbon, et filtrée. On distille à sec, reprend par l'alcool absolu et effectue une précipitation fractionnée par l'éther, en rejetant les premières parties. Le gros du précipité est lavé à l'éther, puis séché. On obtient ainsi un corps présentant les caractères suivants :

CARACTERES. — Poudre crème, amère, très soluble dans l'eau, l'alcool, l'acétate de méthyle à chaud, pratiquement insoluble dans l'éther, le chloroforme, l'ester acétique et un peu soluble dans l'acétone à chaud.

La solution aqueuse présente un pouvoir aphrogène marqué, beaucoup plus du reste en milieu neutre ou alcalin qu'acide.

La détermination de l'index hémolitique très faible (100 — 150) et l'absence de coloration rouge avec l'acide sulfurique (R. de Rosoll) montrent que l'on n'est pas cependant en présence d'un saponoside.

En solution aqueuse les réactions sont les suivantes :

$\text{Fe}_2 \text{Cl}_6$ = pas de coloration.

Eau de baryte = pas de coloration ni de précipitation.

Acétate et sous-acétate de plomb = pas de précipitation en milieu dilué — en milieu concentré et surtout avec les

sous-acétates un relargage a lieu : en effet, le produit précipité est entraîné par l'eau bouillante ou l'alcool.

En milieu chlorhydrique et dilué :

R. Bouchardat	}	louche marqué.
Ac. silicotungstique		

En milieu chlorhydrique et concentré :

R. Bouchardat	}	précipité.
Ac. silicotungstique		

Liquueur de Fehling	}	pas de réduction avant hydrolyse, forte réduction après hydrolyse chlorhydrique.

HYDROLYSE. — Elle a été pratiquée sur 2 grammes de corps : hydrolyse sulfurique (sol. à 1 p. 100) d'une durée de vingt minutes sous réfrigérant.

Durant cette opération se dégage une odeur phénolique et se forme un précipité noir polyphénolique. Après filtration on obtient une liqueur précipitant fortement par les réactifs de Bouchardat et silicotungstique. Par extraction à l'éther on n'obtient que des traces d'un corps non cristallisé précipitant par ces réactifs.

Ceci laisse entendre que l'hétéroside fournit un aglycone à réaction d'alkaloïde.

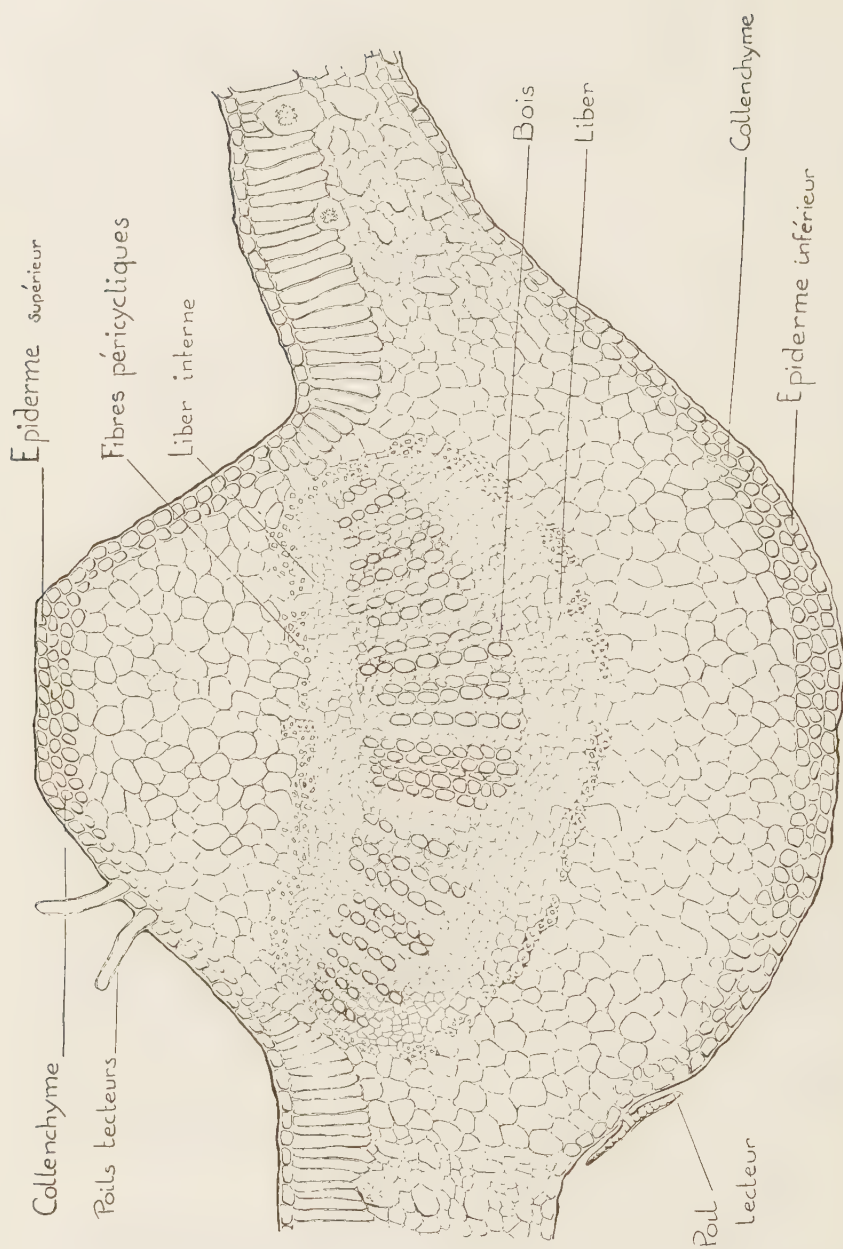
Le glucide a été recherché après neutralisation de la liqueur par le carbonate de baryum et décoloration par un charbon. La liqueur réduit fortement le Fehling, donne une coloration rose avec le réactif de Bertrand, verte avec le réactif de Bial. Avec le réactif à la phloroglucine on n'obtient qu'une faible coloration rose (absence de pentoses) et la réaction de Seliwanoff est négative (absence de cétoles).

Avec la phénylhydrazine on obtient une osazone cristallisée en gerbes et branches de genêts caractéristiques du glycose.

RECHERCHE DE L'AZOTE. — Cette recherche a été pratiquée par la méthode de Castellana.

Elle a conduit à un résultat positif.

Ces résultats nous permettent d'avancer qu'il existe dans le Combretum un hétéroside azoté dont le glucide d'hydrolyse est du glycose. En l'absence de tout autre nom servant à qualifier ce corps nous proposons celui de Combretoside.



FEUILLE DE COMBRETUM MICRANTHUM (Don.) d'après Mlle M.-T. FRANÇOIS

ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE

ETUDE PHARMACODYNAMIQUE

Valetas étudiant l'action d'une décoction de kinkéliba à 10 p. 100 et à 50 p. 100 sur le chien chloralosé indique, qu'administrée par voie intra-saphène cette préparation provoque à forte dose (2 cm³ p. K.) une hypotension fugace suivie d'une légère hypertension.

Paris, en 1942, ne put, faute d'animaux, effectuer que quelques essais sur le chien.

« Par fistule du choledoque et de l'uretère, les actions cholagogues et surtout diurétiques du kinkeliba ont pu être vérifiées, celles-ci surtout nettes avec la fraction riche en catechine et en tanin. Il se peut que l'action sur la sécrétion biliaire soit en rapport avec la présence dans le tanin, comme nous l'avons montré, d'acide gallique, composé dont le fort pouvoir cholagogue a été mis en évidence par E. Chabrol, R. Charronat et leurs collaborateurs.

Quant à la Combretum-catechine, administrée par voie intra-veineuse à la dose de 0.005 g. p. K., elle provoque une faible hypertension avec une légère augmentation de l'amplitude cardiaque, et elle est capable de doubler et même de tripler le débit urinaire ».

Balansart, Delphaut, Arnoux, Bernard ont résumé dans le *Bulletin de la Société de Pharmacie de Marseille* les résultats de leurs recherches, nous les rapportons ici :

La décoction de feuilles de kinkéliba (Combretum micanthum Don.) est empiriquement employée en A. O. F. dans le traitement des fièvres bilieuses simples ou hématuriques (1). Son rôle paraît être de déclancher une diurèse abondante (2). Voulant préciser la qualité de cette diurèse,

nous avons préparé une décoction telle que 1 cm³ corresponde à 0 gr. 50 de drogue sèche, et l'avons administrée par voie parentérale à des lapins, à la dose de 4 cm³, soit 2 gr. de drogue p. K.

Les animaux mis en présence reçoivent chaque jour comme nourriture :

Foin desséché.....	100 grs
Son.....	100 grs
Eau.....	100 cm ³

l'eau servant à mouiller le son.

L'animal est soumis à ce régime durant quatre jours avant de commencer à prélever les urines, de manière à stabiliser sa diurèse.

Les différents essais effectués donnent des résultats sensiblement parallèles ; aussi nous bornerons-nous à citer un exemple.

Lapin de 2 K. 100

	Volume des 24 h. en cm ³	Urée en grammes		Chlorures en grammes	
		par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.
1 ^{er} jour	18	33	0.59	11.2	0.20
2 ^{me} jour	27	21	0.56	7.4	0.20
3 ^{me} jour	31	24	0.74	7.8	0.24
Injection 2 grs de drogue p. K. le 3 ^{me} jour à 10 h. 30'					
4 ^{me} jour	22	19	0.42	8.3	0.17
5 ^{me} jour	45	31	1.39	10.6	0.45
6 ^{me} jour	39	28	1.09	12.1	0.47
7 ^{me} jour	32	25	0.80	9.2	0.29
Moyenne des 3 premiers jours	25		0.63		0.21
Moyenne des 5 ^{me} et 6 ^{me} jrs	42		1.24		0.46

Il ressort de l'examen des résultats que la diurèse provoquée n'est pas seulement hydrique. Tout autant que la polyurie, l'excrétion des chlorures et de l'urée est influencée.

Il est à remarquer que l'élimination de ces constituants ne se produit, le plus souvent, qu'avec un certain retard. Ceci permet d'admettre que le facteur rénal n'est pas le seul qui joue ; il est vraisemblable que le foie et les tissus interviennent également dans le mécanisme de cette action.

CONCLUSION. — La diurèse provoquée par la décoction de feuilles de kinkeliba porte non seulement sur l'élimination de l'eau, mais encore sur celle des chlorures et de l'urée, et cela avec un certain retard ; ce qui permet d'inclure la drogue dans la classe des diurétiques tissulaires et hépato-rénaux.

Après avoir démontré l'action, sur l'hydrurie d'une part, la chlorurie et l'azoturie de l'autre, de la décoction de feuilles de kinkeliba, il était bon de chercher à préciser quels pouvaient en être les éléments responsables, en utilisant le même protocole expérimental.

Certes, la présence de nitrate de potasse, dont l'existence dans la drogue a été signalée par Paris, permet en partie d'expliquer son action sur la diurèse aqueuse. Cependant, ce corps ne jouant aucun rôle dans l'élimination des chlorures et de l'urée, ne peut tout éclairer par sa seule présence.

Afin de séparer la fraction active, nous avons procédé à des précipitations plombiques de la décoction obtenue à partir des feuilles de kinkéliba.

PREPARATION DES DIVERSES FRACTIONS.

La décoction est précipitée par la quantité juste nécessaire d'une solution saturée d'acétate neutre de plomb. Un précipité se forme ; il constitue la fraction I.

On filtre et divise le filtrat en deux parties : l'une, neutralisée, est précipitée par le sous-acétate de plomb, le précipité obtenu constituant la fraction II ; l'autre après ajout d'acétate de plomb en excès, l'est par quatre fois son volume d'alcool à 95°. C'est là, la fraction III.

On distille la liqueur alcoolique obtenue après filtration, puis élimine le plomb par SH_2 . Après une nouvelle filtration, on concentre convenablement la solution obtenue qui constitue la fraction IV.

ESSAI DE LA FRACTION I.

Le précipité plombique qui constitue cette fraction mis en suspension dans l'eau est décomposé par SH_2 . On filtre, décolore par le noir diamant, et concentre de manière à ce que 1 cm^3 de solution corresponde à un gramme de drogue. Chaque animal reçoit, en cours d'expérience, 4 cm^3 de solution, ce qui correspond à 4 grs de drogue p. K. et cela par voie parentérale.

Lapin 2 K. 400

	Volume des 24 h. en cm ³	Urée en grammes		Chlorures en grammes	
		par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.
1 ^{er} jour	28	9.5	0.26	5.8	0.16
2 ^{me} jour	19	26	0.49	9.2	0.17
3 ^{me} jour	23	18	0.41	8.7	0.20
Injection 4 cm ³ p. K. le 3 ^{me} jour à 9 h. 30					
4 ^{me} jour	24	26	0.62	7.6	0.18
5 ^{me} jour	52	11	0.57	6.1	0.31
6 ^{me} jour	41	16	0.66	3.5	0.14
7 ^{me} jour	26	17	0.44	10.3	0.26
Moyenne des 3 premiers jours	23		0.38		0.17
Moyenne des 5 ^{me} et 6 ^{me} jrs	47		0.61		0.22

Il ressort des faits que la diurèse est différente de celle observée avec l'extrait total. L'hydrurie est nettement influencée. L'augmentation du volume des urines suit immédiatement l'injection, ou a lieu avec un retard de vingt-quatre heures ; le plus souvent, elle est manifeste durant deux jours. Par contre, l'élimination des chlorures et de l'urée est relativement peu influencée.

On doit donc admettre que, dans la fraction précipitable par l'acétate neutre de plomb existent un ou des corps susceptibles d'augmenter l'hydrurie.

Le nitrate de potassium ne saurait être mis en cause, les nitrates ne précipitant pas par le plomb.

ESSAI DE LA FRACTION II.

Là, les résultats observés sont des plus variables. En effet, suivant les cas, la solution obtenue après décomposition des précipités plombiques présente une action plus ou moins marquée sur l'élimination des chlorures et de l'urée, parfois même, celle-ci n'est nullement influencée.

Il y a là un fait d'expérience assez troublant qui mérite d'être souligné.

CONCLUSION. — Essayant de mettre en évidence, dans la décoction de kinkéliba, les principes responsables de l'éli-

mination hydrique, chlorurée et azotée, nous avons pu, dans un premier temps, isoler deux fractions : l'une précipitable par l'acétate neutre de plomb manifestant son action sur l'hydrurie, l'autre précipitable par le sous-acétate de plomb intervenant, mais d'une manière inconstante, sur l'azoturie et la chlorurie.

Dans une précédente expérience, nous avons pu mettre en évidence, dans la décoction de kinkéliba, l'existence d'une fraction précipitable par l'acétate neutre de plomb, agissant sur l'élimination de l'eau, mais n'intervenant nullement sur l'excrétion des chlorures et de l'urée. Cette dernière paraît être influencée par des corps précipitants, mais d'une façon très inconstante, au moyen du sous-acétate de plomb. Il était naturel de rechercher si cette combinaison plombique ne pouvait être insolubilisée, par l'alcool par exemple. C'est là ce que nous avons essayé.

ESSAI DE LA FRACTION III.

Le précipité plombique constituant cette fraction, mis en suspension dans l'eau, est décomposé par SH_2 . Après élimination du sulfure de plomb par filtration et décoloration grâce à un charbon activé, on concentre la solution de manière que 1 cm^3 corresponde à 1 gr. de drogue.

On utilise toujours le même protocole expérimental et administre à chaque animal, par voie parentérale, 4 cm^3 de solution.

Lapin 2 K. 500

	Volume des 24 h. en cm^3	Urée en grammes		Chlorures en grammes	
		par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.
1 ^{er} jour	15	26	0.39	4.2	0.06
2 ^{me} jour	27	22	0.59	6.5	0.17
3 ^{me} jour	18	24	0.43	8.4	0.14
Injection 4 cm^3 p. K le 3 ^{me} jour à 11 h.					
4 ^{me} jour	21	18	0.38	7.7	0.16
5 ^{me} jour	34	29	0.98	7.6	0.26
6 ^{me} jour	29	31	0.89	10.2	0.29
7 ^{me} jour	20	19	0.38	6.3	0.12
Moyenne des 3 premiers jours	20		0.47		0.12
Moyenne des 5 ^{me} et 6 ^{me} jrs	31		0.93		0.27

De l'examen de ce tableau, il ressort que la fraction étudiée est la responsable de l'élimination des chlorures et de l'urée. Celle-ci, tout comme cela se passait avec la décoction, a lieu avec un temps de latence variable. L'action se manifeste, en effet, le plus souvent, deux ou trois jours après l'injection.

ESSAI DE LA FRACTION IV.

Cette fraction représente la liqueur obtenue après élimination par le plomb des corps précédents.

A la dose de 4 cm³, soit 4 grs de drogue p. K., elle provoque les effets suivants :

Lapin 1 K. 800

	Volume des 24 h. en cm ³	Urée en grammes		Chlorures en grammes	
		par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.
1 ^{er} jour	17	32	0.54	12.4	0.20
2 ^{me} jour	25	19	0.47	6.9	0.17
3 ^{me} jour	15	21	0.34	11.7	0.18
Injection 4 cm ³ p. K. le 3 ^{me} jour à 10 h.					
4 ^{me} jour	31	22	0.68	7.2	0.22
5 ^{me} jour	39	12	0.47	4.5	0.17
6 ^{me} jour	28	18	0.50	8.1	0.22
7 ^{me} jour	16	27	0.43	11.8	0.19
Moyenne des 3 premiers jours	19		0.45		0.18
Moyenne des 4 ^{me} et 5 ^{me} jrs	35		0.57		0.20

La diurèse est uniquement hydrique. La polyurie se manifeste le premier ou le deuxième jour après l'injection, suivant le cas. Cela se conçoit si l'on songe que cette fraction est riche en nitrate de potassium et glucides.

Ce dernier essai prouve par ailleurs péremptoirement que les corps intervenant dans l'élimination des chlorures et de l'urée se trouvent dans la fraction III, c'est-à-dire donnent une combinaison plombique insoluble dans l'alcool.

CONCLUSION. — La diurèse provoquée par les feuilles de kinkéliba porte et sur l'élimination de l'eau et sur l'excrétion des chlorures et de l'urée.

La polyurie observée est le fait d'une fraction précipitable par l'acétate neutre de plomb et de corps non précipitables par le plomb, tel le nitrate de potasse.

La chlorurie et l'azoturie, elles, sont influencées par des principes donnant avec le plomb une combinaison soluble, en partie tout au moins, dans l'eau, suivant le précipitant utilisé, mais insoluble dans l'alcool.

La diurèse provoquée par les feuilles de Combretum est essentiellement le fait :

- a) — de corps intervenant sur l'hydrurie, précipitant par l'acétate de plomb ;
- b) — de corps manifestant leur action sur l'excrétion des chlorures et de l'urée, donnant un sel de plomb insoluble dans l'alcool.

Ce sont donc ces deux fractions qu'il y a lieu d'examiner.

FRACTION PRECIPITABLE PAR L'ACETATE DE PLOMB.

Ce précipité plombique, mis en suspension dans l'eau, est décomposé par l' SH_2 . On filtre pour éliminer le sulfure de plomb et décolore la liqueur obtenue par le noir diamant.

Sur cette solution à réaction acide, on pratique les essais suivants :

- 1^o — A 2 gouttes de solution on ajoute 2 cm^3 de réactif de Berg. Il se développe une coloration jaune, témoin de la présence d'acides alcools.
- 2^o — A 5 cm^3 de solution on ajoute 2 cm^3 d'une solution à 20 % de CaCl_2 et un excès de chaux jusqu'à réaction nettement alcaline.

Aucun précipité ne se forme, d'où absence d'acides oxalique et tartrique.

Porté à l'ébullition, le mélange ne trouble point : par conséquent l'acide citrique fait défaut.

- 3^o — A 5 cm^3 de solution, exactement neutralisée par NaOH , on ajoute quelques gouttes de $\text{Fe}_2 \text{Cl}_6$. Il n'y a ni changement de coloration, ni précipité, ce qui marque la non existence d'acide succinique.
- 4^o — On mélange 2 cm^3 de solution à 0,5 cm^3 de réactif acéto-mercurique de Dénigès. On porte à l'ébullition goutte à goutte une solution de $\text{Mn O}_4 \text{K}$. Un précipité blanc d'acide acétone-dicarbonique se forme, ce qui permet de conclure : acide malique.

5° — A 2 cm³ de solution on ajoute 1 cm³ d'eau saturée de brome. On chauffe au bain-marie durant deux minutes, puis on chasse le brome à l'ébullition.

A 2 gouttes de la liqueur obtenue on ajoute 2 gouttes de R. de Moehler et 2 cm³ de SO₄H₂ concentré. On chauffe. Aucune coloration violette ne se développe, d'où absence d'acide fumarique.

FRACTION PLOMBIQUE INSOLUBLE DANS L'ALCOOL.

Le précipité est, comme le précédent, décomposé dans l'eau par SH₂. La liqueur obtenue après filtration est évaporée à sec au bain-marie.

a) — A une parcelle de résidu on ajoute 2 cm³ de R. naphthorésorcinique (°). En chauffant on obtient une coloration verte, caractéristique de l'acide glycérique.

Le résidu est alors épuisé à plusieurs reprises par le mélange suivant :

éther sulfurique..... 1 p.
éther de pétrole..... 2 p.

Les liqueurs éthérées sont évaporées à sec et le résidu dissous dans un minimum d'eau.

b) — A 2 gouttes de cette liqueur on ajoute 2 gouttes de réactif de Moehler et 2 cm³ d'SO₄H₂ pur. On chauffe. Il ne se développe aucune coloration rouge violacée. D'où absence d'acide glycérique.

c) — A 2 gouttes de la solution, on ajoute 1 goutte d'une solution alcoolique de gaiacol à 20 °/°, 1 cm³ d'SO₄H₂ pur et on chauffe en agitant. Une coloration verte prend naissance, témoin de la présence d'acide glycolique.

FRACTION NON PRECIPITABLE PAR LE PLOMB.

La liqueur finale, après distillation de l'alcool, est débarrassée du plomb par SH₂.

A 2 gouttes de cette liqueur, on ajoute 2 cm³ d'SO₄H₂ concentré, et porte deux minutes au bain-marie. Après refroidissement

(°) Réactif : naphthorésorcine : 0,10 gr.
SO₄H₂ concentré : 100 cm³.

dissement, on ajoute 1 goutte d'une solution alcoolique de gaïacol. Une coloration fuschine prend naissance, d'où acide lactique.

Ajoutons que cette fraction renferme la plupart des cations existant dans la plante et est riche en nitrate de potassium et glucides.

INTERPRETATION DES RESULTATS.

La présence dans la décoction de kinkéliba de certains acides organiques permet d'expliquer son action.

L'acide malique, sans conteste, agit, synergiquement avec le nitrate de potassium et les glucides pour augmenter l'hydrurie.

L'élimination de l'urée et des chlorures est le fait des acides glycolique et glycérique.

L'examen des caractères de précipitation de ces acides par les réactifs plombiques montre qu'ils ne sont pas précipités par l'acétate neutre de plomb et qu'ils donnent avec le sous-acétate des sels solubles dans un excès de réactif. Ceci explique la manière un peu paradoxale de se comporter des combinaisons obtenues avec le sous-acétate de plomb. En effet, suivant la plus ou moins grande quantité de réactif utilisé, le produit obtenu renferme ou non ces acides et agit ou non sur la diurèse.

Par contre, lorsqu'on précipite par l'alcool des acides en présence d'acétate neutre de plomb, on obtient toujours un mélange de sels basiques insolubles dans l'alcool, d'où la constance de l'action observée.

CONCLUSION. — La recherche des acides organiques dans la décoction des feuilles de Combretum permet d'expliquer l'action de cette préparation sur la diurèse.

On peut, en effet, admettre que la polyurie observée est surtout le fait des acides organiques, tels l'acide malique, et du nitrate de potassium. L'élimination accrue de l'urée et des chlorures est sous la dépendance des acides glycérique et glycolique. Le retard apporté à l'élimination de ces derniers éléments souligne que le rein n'est pas seul en cause et justifie la place que l'on peut attribuer au Combretum parmi les diurétiques hépato-rénaux.

LE KINKELIBA EN PHARMACIE

La forme galénique dans laquelle entre cette drogue est l'extrait fluide inscrit lui aussi à l'édition de 1937 du Codex et maintenue dans celle de 1949 :

Voici sa préparation et les caractères donnés par la pharmacopée :

« *Extrait de kinkeliba fluide.*
« *Extractum Combreti fluidum.*

« Feuilles de kinkéliba en poudre demi-fine
(tamis module 26)..... mille grammes 1000
« Alcool à 60°..... 90

« Humectez uniformément la poudre avec 450 g. d'alcool.
« Après deux heures de contact en vase clos, introduisez dans
« un percolateur, ajoutez de l'alcool conformément aux règles
« habituelles de la lixiviation (voir page 458), laissez macérer
« 24 heures. Continuez l'opération comme il est indiqué pour
« l'extrait fluide d'Aubépine (voir page 289).

« Caractères. — Liquide brun rougeâtre de saveur amère,
« se troublant par addition de dix parties d'eau. »

L. Vignoli, J. Delphaut et Mlle Rivoalen en ont fait l'étude pharmaceutique. Ils ont étudié les principales constantes (extrait sec, cendres, densité, indice d'eau, degré alcoolique) de certaines de ses formes, les unes de provenance commerciale, les autres préparées selon les directives du Codex.

Des différences considérables dans les chiffres obtenus s'observent dans ces divers échantillons. Ces divers extraits ont été essayés sur quelques tests physiologiques : effet cholérétique sur le chien chloralosé, toxicité sur la grenouille et le poisson (*Gambusia Holbrooki*), action sur l'intestin isolé de lapin. Ils n'ont conduit à aucun résultat décisif.

Ces auteurs ont ensuite étudié le vieillissement de ces extraits fluides qui, on le sait, se conservent mal et ils ont constaté que six mois ou un an après leur préparation le titre alcoolique baisse notablement, ce qui expliquerait peut-être les dépôts abondants que l'on observe dans les flacons. Ils ont enfin préparé des extraits purifiés après précipitation par l'eau et par l'alcool, et les nouveaux extraits qui paraissent aussi peu actifs que les initiaux sur les tests précédemment cités présentent l'avantage d'être de bien meilleure conservation.

Il ne nous paraît pas que le kinkéliba sous les rubriques officinales soit d'un emploi fréquent en prescription.

LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Les premiers expérimentateurs ont mis l'accent sur l'usage de la drogue dans les fièvres bilieuses simples et hématuriques.

Écoutez ce qu'en dit le R. P. Raimbault dans une auto-observation : « Le quatrième jour je deviens jaune en moins d'une demi-heure ; mon urine était noire épaisse, fièvre excessivement forte. Douleur dans les reins, agitation extrême. Je déclinai rapidement, le soir je n'avais plus la force de me faire entendre, je me sentais mourir. Nuit épouvantable, cauchemar, affreux délire. Le lendemain, une mulâtresse, apprenant ma maladie, me fait proposer de boire du kinkéliba. J'acceptais, et moins d'une heure après je me sentais mieux ; l'urine devenait de plus en plus claire ; le quatrième jour, je n'étais plus jaune. Le rétablissement fut assez prompt. »

Nous trouvons rapporté par Jumelle la manière dont le médicament s'administre :

« On fait bouillir la drogue durant un quart d'heure, à la dose de 16 grs de poudre sèche dans un litre d'eau. On en prend un verre le plus tôt possible, puis après dix minutes de repos un demi-verre, et après un repos de même durée, encore un demi-verre. Le malade doit d'ailleurs en boire à sa soif durant toute sa maladie, et pendant quatre jours au moins, sans toutefois dépasser un litre et demi par jour ».

Souvent le malade est au début de l'administration du médicament pris de nausées, vomissements, qui ne tardent pas, du reste, à s'arrêter. La diurèse est abondante, les urines passent du noir au rouge, au jaune foncé, puis au jaune clair. La fièvre s'amende et la teinte ictérique s'efface.

C'est encore la décoction concentrée et chaude que le Dr Mesnard préconise dans les syndromes hématuriques.

Parturier et Blacque, qui ont fait du kinkéliba une étude plus précise, fournissent les renseignements suivants : Les infusions de kinkéliba à 5 p. 100 donnent de bons résultats sur les syndromes douloureux, qu'ils soient mécaniques, infectieux ou colloïdoclasiques et montrent sur des malades porteurs d'une fistule cholédocienne une augmentation du poids de la bile dont la fluidité s'accroît. Les ictères toxiques et infectieux cèdent à cette médication de choix, mais là, il est parfois nécessaire de porter à 15 et même 20 p. 100 la concen-

tration de la tisane. Les hépatites scléreuses sont justiciables également de cette médication.

Mais c'est surtout dans les hépatites aiguës accompagnées ou non de fièvre que le kinkéliba donne les meilleurs résultats, qu'il s'agisse d'hépatites à spirochètes ictero-hémorragiques ou d'hépatites paludéennes.

Quoique la plupart des praticiens semblent porter leur choix sur les préparations aqueuses, nous avons vu que la pharmacopée semble préconiser l'usage d'un extrait fluide hydro-alcoolique, qui n'est probablement pas, à cause des inconvénients qu'elle présente, la forme thérapeutique la meilleure.

RECHERCHES PHARMACODYNAMIQUES SUR L'HETEROSIDE (COMBRETOSIDE)

Celles-ci ont porté principalement sur :

- 1^o — l'action cholérétique chez le chien chloralosé,
- 2^o — la recherche d'éventuelles propriétés :
 - anthelmintiques,
 - bactéricides,
 - hypoglycémiantes,
 - spasmolytiques.

I. — Expériences réalisées chez le chien chloralosé.

Nous avons d'abord effectué deux expériences pour nous rendre compte si le combretoside amenait des modifications dans le fonctionnement de divers appareils :

pression carotidienne,
mouvements respiratoires,
mouvements de l'intestin « in situ »,
volume rénal.

Le produit a été injecté en solution aqueuse à 1 p. 100 par voie intrasaphène aux doses de 1 cg p. K., 1,5 cg p. K. et 2 cg p. K. Les phénomènes les plus nets et les plus constants à la suite de l'administration de l'hétéroside ont été :

- 1^o — une chute et un arrêt des mouvements intestinaux, quelquefois assez fugaces,

2^o — une accélération et une augmentation de l'amplitude respiratoires. Rien de notable à la pression artérielle et au volume du rein.

Voici les deux protocoles expérimentaux des expériences réalisées :

1^o — Chien 6 Kgs (chloralosé 0,10 p. K.)
enregistrement par les procédés classiques de :
— la pression carotidienne par le manomètre de Ludwig,
— les variations du volume du rein gauche avec l'oncographe de Hallion et Comte,
— les mouvements respiratoires par le pneumographe de P. Bert,
— les mouvements intestinaux par le procédé du ballon.

a) — injection intrasaphène de 1 cg p. K. de Combretoside (à 10 p. 100)
— accélération et augmentation de l'amplitude respiratoire,
— arrêt fugace de l'intestin,
— rien à la pression et au rein,

b) — injection intrasaphène de 1,5 cg p. K. de Combretoside (à 10 p. 100)
— arrêt fugace de l'intestin,
— augmentation de l'amplitude respiratoire,
— légère vasodilatation rénale,
— rien à la pression.

2^o — Chien 7 kgs (chloralosé 0,10 p. K.)
enregistrements par les procédés classiques de :
— la pression carotidienne,
— les mouvements respiratoires,
— les mouvements intestinaux,

Injection intrasaphène de 2 cg p. K. de Combretoside (à 10 p. 100)
— chute du tonus et arrêt bref des mouvements intestinaux,
— accélération respiratoire et augmentation de l'amplitude,
— rien à la pression carotidienne.

Les expériences de cholérèse effectuées sur le chien chloralosé ont utilisé le procédé classique : l'animal est chlora-

losé au maximum (0.13 à 0.14 p. K.) le canal cystique est lié près de la vésicule et on devine la bile hépathique par une fistule cholédocienne établie près du duodenum, elle est recueillie dans une petite éprouvette graduée et mesurée pendant des périodes de temps de 20 minutes. On commence à recueillir la bile 1 heure après l'injection de chloralose, les 2 ou 3 premières périodes de 20 minutes indiquent le chiffre d'écoulement normal, ensuite on injecte par voie intrasaphène le Combretoside en solutions de 1 p. 100 à 10 p. 100, et on mesure pendant 2 ou 3 nouvelles périodes de 20 minutes le volume de la bile écoulée, son augmentation indique le pouvoir cholérétique. Dans quelques cas la bile recueillie a été analysée et nous avons déterminé par les techniques classiques :

- la proportion de cholestérol ‰
- la proportion de sels biliaires ‰
- l'extrait sec.

Les doses administrées ont été de 1 cg p. K., 2 cg p. K., 4 cg p. K., 5 cg p. K., 6 cg p. K., 10 cg p. K. pour 7 expériences réalisées.

Dans l'ensemble nous avons constaté un effet cholérétique, c'est-à-dire que les volumes biliaires après administration du produit sont supérieurs à ceux du chien normal, cette augmentation est irrégulière (ceci se constate avec tous les cholérétiques), elle va de 0 ‰ à 60 ‰ et ne paraît pas proportionnelle aux doses administrées.

Voici quelques protocoles expérimentaux :

1. — Chien 15 Kgs chloralosé (0.13 p. K.)
bile normale (dernière période de 20') 2 cm³ 8,
injection intrasaphène de 1 cg p. K. de Combretoside à 1 p. 100,
biles (volumes en 20') : 4,3 cm³, 4,4 cm³, 4,3 cm³,
augmentation maximum : 57 p. 100.
2. — Chien 15 Kgs chloralosé (0.13 p. K.)
volume de bile normal pour 20' : 4 cm³,
injection intrasaphène de 1 cg p. K. de Combretoside (solution à 1 p. 100)
volumes de bile par période de 20' : 3,8 cm³,
3,7 cm³,
3,7 cm³
pas d'augmentation.

3. — Chien 13 Kgs chloralosé (0,13 p. K.)
cholérèse de 20' : 2,3 cm³,
injection intrasaphène de 2 cg p. K. de Combretoside,
cholérèse de 20' : 2,8 cm³
2,5 cm³
2,4 cm³
augmentation : 21 p. 100.
4. — Chien de 18 Kgs chloralosé (0,13 p. K.)
volume de bile dernière période de 20' : 4 cm³,
injection intrasaphène de 4 cg p. K. de Combretoside (solution à 4 ‰)
volumes de bile par période de 20' : 5 cm³
4,6 cm³
augmentation maximum : 25 p. 100.
5. — Chien 9 Kgs chloralosé (0,13 p. K.)
volume de bile normal pour 20' : 2 cm³,
injection intrasaphène de 4 cg p. K. de Combretoside (solution à 4 ‰)
volumes de bile par période de 20' : 2,2 cm³
2 cm³
augmentation : 10 p. 100
nouvelle injection de 6 cg p. K. de Combretoside (solution à 4 ‰)
volumes de bile par période de 20' : 1,8 cm³
3 cm³
3,2 cm³
augmentation : 60 p. 100.
6. — Chien 11 Kgs chloralosé (0,13 p. K.)
cholérèse normale (20') : 1,5 cm³,
injection intrasaphène de 5 cg p. K. de Combretoside (solution à 5 ‰)
volumes de bile par période de 20' : 2 cm³
1,9 cm³
1,5 cm³
augmentation maximum : 33 p. 100.
7. — Chien 14 Kgs chloralosé (0,13 p. K.)
cholérèse de 20' : 4 cm³,
injection intrasaphène de 10 cg p. K. de Combretoside (en solution à 10 ‰)
cholérèse de 20' : 3,8 cm³
3,7 cm³
3,7 cm³.

Analyses des biles.

Elles ont été effectuées sur les chiens n° 1, n° 2, n° 6.
Voici les résultats :

Chien n° 1 (1 cg p. K.)

— cholestérol o/oo ,	bile témoin	: 0,17
	bile après le produit	: 0,14
— sels biliaires o/oo ,	bile témoin	: 1,90
	bile après le produit	: 1,55
— extrait sec o/oo ,	bile témoin	: 52,3
	bile après le produit	: 49.

Chien n° 2 (1 cg p. K.)

— cholestérol o/oo ,	bile témoin	: 0,12
	bile après le produit	: 0,12
— sels biliaires o/oo ,	bile témoin	: 1,55
	bile après le produit	: 1,20
— extrait sec o/oo ,	bile témoin	: 48,20
	bile après le produit	: 39,60

Chien n° 6 (10 cg p. K.)

— cholestérol o/oo ,	bile témoin	: 0,22
	bile après le produit	: 0,14
— sels biliaires o/oo ,	bile témoin	: 1,80
	bile après le produit	: 1,10
— extrait sec o/oo ,	bile témoin	: 36,60
	bile après le produit	: 26,10

II. — *Essais ayant pour but de rechercher des propriétés anthelminthiques.*

Des essais ont été pratiqués in vitro en utilisant d'une part, le ver de terre : *Lumbricus terrestris* L., d'autre part, le Strongle du cheval : *Strongyloides stercoralis* Bavay.

A. — *Essais sur le ver de terre.*

On opère avec des vers dont le poids varie entre 2,50 grs et 3,50 grs. Les vers sont immergés à la température du laboratoire dans les solutions du corps à étudier pendant une durée variable. Au bout d'un temps déterminé, ils sont retirés de la solution et plongés dans l'eau. Le résultat est lu 24 heures après le début de l'expérience. Un ver témoin placé dans l'eau, et dans les mêmes conditions expérimentales, survit après 24 heures d'immersion.

Essai sur l'Hétéroside.

<i>Titre de la solution</i>	<i>Temps d'immersion</i>	<i>Etat</i>
1 p. 100	30'	vivants
	1 h.	—
	1 h. 30'	—
	2 h.	—
2 p. 100	30'	vivants
	1 h.	—
	1 h. 30'	—
	2 h.	morts

B. — *Essais sur le Strongle du cheval.*

Sous sa forme libre, ce ver existe dans les substances en décomposition, les matières fécales et surtout le crottin de cheval.

Une prise de crottin est diluée dans l'eau distillée. On examine cette préparation à la loupe (grossissement 15). On distingue de petits vers qu'on isole en les aspirant avec une pipette Pasteur. On les place sur verre de montre et ajoute la solution du produit à étudier. Après un certain temps de contact on examine à nouveau à la loupe. Un témoin est placé dans l'eau distillée.

Essai sur l'Hétéroside.

<i>Nombre de gouttes</i>	<i>Temps d'immersion</i>	<i>Etat</i>
XX à XXX gouttes	3 h.	vivants
de la solution à	17 h.	—
2 p. 100	24 h.	—

Sur le ver de terre à la concentration de 2. p. 100 l'hétéroside en contact prolongé possède une action nocive.

III. — *Etude du pouvoir bactéricide éventuel.*

Nous avons expérimenté in vitro l'hétéroside sur un staphylocoque (souche Fleming), le colibacille et le bacille typhique.

La détermination de la croissance microbienne a été appréciée en milieu liquide par la mesure de la densité optique

à l'aide de l'électrophotomètre, électrosynthèse écran n° 0 au temps 0, c'est-à-dire immédiatement après commencement et au bout de 24 et 48 heures de séjour à l'étuve à 37°.

En solution à 1/500, l'hétéroside ne présente aucune activité sur le staphylocoque, le colibacille et le bacille typhique.

IV. — Action sur la glycémie.

Technique. — L'animal utilisé est le lapin.

La glycémie dans tous les cas a été évaluée par la méthode colorimétrique de Folin-Wu en utilisant le photocolorimètre. La prise de sang effectuée dans la veine marginale de l'oreille. L'animal est laissé à jeûn durant 24 heures et la glycémie est alors déterminée. Puis au moyen d'une sonde gastrique, on lui administre « per os » 5 grammes de glycose et 5 cm³ d'une solution à 2 p. 100 de Combrétoside. On détermine la glycémie 2 h. 10 après, les expériences préliminaires ayant montré que l'hyperglycémie maxima se manifestait à ce moment.

Les résultats obtenus sont les suivants :

A. — Animal témoin n'ayant pas absorbé la solution de Combrétoside :

	I	II
— à jeûn	1,22	1,08
— 2 h. 10	1,38	1,18

B. — Animal ayant absorbé la solution de Combrétoside :

	I	II
— à jeûn	1,20	1,07
— 2 h. 10	1,85	1,30

L'hétéroside ne paraît pas être hypoglycémiant, il serait plutôt hyperglycémiant.

IV. — Action sur l'intestin isolé du rat albinos.

Nous rapportons ici quelques expériences effectuées sur l'intestin isolé de rat albinos, en survie dans du liquide de Tyrode. La solution de Combrétoside à 1 p. 1.000 ou à 1 p. 100 a été ajoutée aux 100 cm³ du liquide nourricier aux doses de 0,25 cm³, 0,50 cm³, 1 cm³, 1,50 cm³, 2 cm³, 2,50 cm³, 3 cm³.

Les résultats sont assez irréguliers mais dans l'ensemble on observe plutôt une diminution du tonus de l'organe et un

affaiblissement des mouvements qui peut aboutir à l'arrêt total. Généralement les contractions réapparaissent soit spontanément soit après lavage du fragment d'intestin.

Voici quelques protocoles expérimentaux :

1^o — Solution à 1 p. 1.000 :

- 0,25 cm³ : légère diminution de l'amplitude
prise normale peu après.
- 0,50 cm³ : arrêt des mouvements.
- 1 cm³ : léger arrêt des mouvements
reprises avec irrégularité.
- 2 cm³ : diminution de l'amplitude.

2^o — Solution à 1 p. 100 :

- 0,50 cm³ : diminution progressive des mouvements
aboutissant à l'arrêt presque total.
- 1 cm³ : légère baisse du tonus
prise normale.
- 1,50 cm³ : légère diminution du tonus
arrêt bref des mouvements, puis reprise.
- 2 cm³ : diminution de l'amplitude.
- 2,50 cm³ : baisse du tonus
diminution de l'amplitude.
- 3 cm³ : effet irrégulier.

Conclusions de ces expériences pharmacodynamiques.

Le Combrétoïde nous a paru peu toxique et ne semble pas posséder d'action très caractéristique dans les domaines suivants :

- pouvoir anthelminthique
- pouvoir antiglycémiant
- pouvoir bactéricide.

Il nous a paru légèrement antispasmodique.

Mais son action cholérétique est certainement nette, bien qu'il ne paraisse pas provoquer un accroissement relatif de l'élimination des constituants de la bile.

CONCLUSIONS

Nous serons très brefs dans les conclusions que nous pouvons tirer de cette étude du Kinkéliba.

La drogue utilisée dans son lieu d'origine est officinale en France depuis l'édition de 1937 de la pharmacopée et il faut reconnaître qu'elle n'est pas d'un usage courant tout au moins sous sa forme d'extrait fluide. Elle possède, comme nous l'avons rappelé, des propriétés thérapeutiques fort intéressantes et utiles. En rapportant l'essentiel des travaux effectués sur sa composition, nous avons souligné la présence d'acides organiques et d'un hétéroside désigné sous le nom de Combrétoside.

L'étude expérimentale de ces corps paraît montrer que c'est à eux que le Kinkéliba doit l'essentiel de ses propriétés et si nous schématisons les résultats obtenus nous pouvons les résumer de la manière suivante :

Les propriétés essentielles du Kinkéliba qui en font principalement un diurétique et un cholérétique semblent être dues :

- pour l'action diurétique, aux acides organiques et au premier chef aux acides glycolique et glycérique qui se sont avérés des diurétiques hépatorénaux actifs,
- pour l'action cholérétique, à l'hétéroside soluble dans l'eau désigné sous le terme de Combrétoside.

La présence de ce dernier corps dans les préparations aqueuses (l'infusion par exemple) explique l'activité de celles-ci et justifie leur emploi dans les pays d'origine de la drogue ; l'extrait fluide officinal n'étant probablement pas la forme idéale d'utilisation du Combretum.

Rappelons enfin, en terminant, cette notion banale mais toujours vraie lorsqu'il s'agit de médicaments d'origine végétale, que tous les principes définis retirés d'une drogue constituent une association, une synergie naturelle et que l'activité de chacun d'entre eux doit toujours être envisagée dans le milieu complexe où il se trouve.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 ASTRUC (A.) et GIROUX. — *Médicaments galéniques officinaux*, Paris 1950, p. 154.
- 2 BALANSARD (J.) et ARNOUX (M.). — Diurèse et Kinkéliba. Les facteurs responsables de l'action diurétique. *Bull. Soc. Pharm. Marseille*, février 1952, p. 29.
- 3 BALANSARD (J.) et DELPHAUT (J.). — Diurèse et Kinkéliba. Action d'un décocté sur la diurèse du lapin. *Bull. Soc. Pharm. Marseille*, février 1952, p. 25.
- 4 BALANSARD (J.) et DELPHAUT (J.). — Sur le principe alcaloïdique du Kinkéliba (*Combretum micranthum* Don.). *Médecine tropicale*, 1946, n° 2, p. 139.
- 5 BALANSARD (J.) et BERNARD (P.). — Diurèse et Kinkéliba. Essai d'isolement d'une partie active. *Bull. Soc. Pharm. Marseille*, février 1952, p. 27.
- 6 BALANSARD (J.) et MERCIER (J.). — Le Kinkéliba de Kita. *Médecine tropicale*, 1947, n° 3, p. 238-253.
- 7 BENOIT (B.). — De la fièvre bilieuse hématurique au Sénégal. *Archives de Médecine navale*, 1864-90.
- 8 BOCQUILLON LIMOUSIN (H.). — *Manuel des plantes médicinales coloniales et exotiques* (Baillièrre et fils édit.). Paris, 1905.
- 9 CODEX MEDICAMENTARIUS GALLICUS (7^{me} édit.). Paris, 1949, p. 431.
- 10 DELPHAUT (J.) et BERNARD (P.). — Diurèse et Kinkéliba. Recherche de la fraction active. *Bull. Soc. Pharm. Marseille*, février 1952, p. 26.

- 11 ENGLER et DIELS. — Monographien afrikanischer Pflanzen. Familien und Gattungen III Combretacées, Combretum. Leipzig, 1899, p. 17.
- 12 FRANÇOIS (Mlle M.-T.). — Origine et identification du Kinkéliba. *Bull. Soc. Pharm.*, 1936, t. 43, p. 301.
- 13 GORIS - LIOT JANOT GORIS. — *Pharmacie Galénique*. Paris, 1949, p. 1286.
- 14 HAZARD (R.). — *Précis de thérapeutique et de pharmacol.* Paris, 1950, p. 958.
- 15 HECKEL (E.). — De l'emploi des feuilles de Combretum Raimbaulti Heck. contre la fièvre bilieuse hématurique des pays chauds. *Répert. de Pharm.*, 1891 (3^e S.), t. 3, p. 246.
- 16 JUMELLE (H.). — *Catalogue descriptif du Musée Colonial de Marseille* (Challamel édit.), Paris, 1916, n^o 241, p. 43.
- 17 LEFEVRE (G.-R.). — Contribution à l'étude anatomique et pharmacologique des Combretacées. Th. Doct. (Univ.), Paris, 1905.
- 18 LEHMANN (C.). — Eine westafrikanische Droge. Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Hansischen Universität zu Hamburg. Hamburg, 1943.
- 19 MERCIER (F.). — Note préliminaire sur les effets pharmacodynamiques d'un pseudo-Kinkéliba : le « Kinkéliba de Kita ». *C.R. Soc. Biol.*, 1932, t. 113, p. 97.
- 20 MESNARD (Ars.). — Traitement de l'hématurie par le Combretum. *Bull. Soc. Pharm.*, 1902, t. 6, p. 100.
- 21 PARIS (R.). — Sur une Combretacée africaine, le Kinkéliba (*Combretum micranthum* Don.). *Bull. Soc. Pharm.*, 1942, t. 49, p. 181.
- 22 PARTURIER (C.) et BLACQUE (C.). — Le Combretum micranthum ou Kinkéliba. *Journ. des Sc. Médic. de Lille*, 1932, t. 2, p. 317.
- 23 PERROT (Em.). — *Matières premières nouvelles du règne végétal* (Masson édit.), Paris, 1943-44, t. 2, p. 1602.
- 24 PERROT (Em.) et LEFEVRE (G.-R.). — Le Kinkéliba. *Bull. Soc. Pharm.*, 1902, t. 5, p. 288.

- 25 RIVOALEN (Mlle M.-L.). — Contribution à l'étude pharmacologique de l'extrait fluide de kinkéliba. Th. Doct. (Univ.) Pharm., Marseille, 1945.
- 26 TURQUET (J.). — Recherches anatomiques sur les Combretum africains. Th. Doct. Sc. Nat. Paris, 1909.
- 27 VALETAS (J.). — Contribution à l'étude du Kinkéliba. Th. Doct. (Univ.) Pharm. Toulouse, 1939.
- 28 VIGNOLI (L.) et DELPHAUT (J.). — Recherches pharmacologiques sur l'extrait fluide de Kinkéliba. *Trav. de la Soc. Pharm. Montpellier*, 1945-46, t. 5, p. 21.

Lu : Le Président du Jury :
J. BALANSARD.

Vu et approuvé :
Pour le Doyen, l'Assesseur :
J. DELPHAUT.

Vu et permis d'imprimer :
Aix, le 11 juin 1953.
Le Recteur :
J. BLACHE.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	11
Etude botanique	13
Etude chimique	17
Etude pharmacologique	25
Conclusions	45
Bibliographie	47

